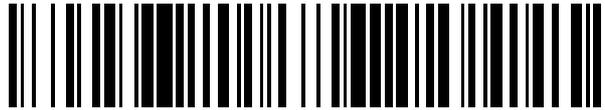


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 355**

51 Int. Cl.:

**B05D 7/24** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2011 E 11710824 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2539082**

54 Título: **Dispositivo dispensador de medicamentos**

30 Prioridad:

**26.02.2010 GB 201003273**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.03.2016**

73 Titular/es:

**PORTAL MEDICAL LTD (100.0%)  
St. Michael's Court, St. Michael's Lane  
Derby DE1 3HQ, GB**

72 Inventor/es:

**BROMLEY-DAVENPORT, DARREN y  
STEVENSON, PAUL**

74 Agente/Representante:

**SERRAT VIÑAS, Sara**

**ES 2 563 355 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo dispensador de medicamentos

5 Esta invención se refiere a dispositivos dispensadores para dispensar un medicamento, a métodos de fabricación de los mismos y a métodos de tratamiento de un componente de los mismos, con referencia particular, pero en modo alguno exclusiva, a dispositivos dispensadores presurizados.

10 Se sabe bien cómo administrar medicamentos a un paciente mediante inhalación usando dispositivos dispensadores presurizados que dispensan el medicamento en un fluido portador. El medicamento puede estar presente como suspensión particulada o en disolución o incluso como una combinación de ambos. Tales dispositivos se denominan con frecuencia inhaladores presurizados de dosis medida (IPDM), y se usan muy comúnmente para el tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15 Los problemas asociados con los dispositivos dispensadores de este tipo incluyen absorción, unión o degradación del medicamento activo sobre las superficies internas del dispositivo, y corrosión de los componentes del dispositivo de administración por el propio medicamento. A su vez, esto puede conducir a una pérdida de potencia y/o una dosificación desigual durante el término de caducidad del dispositivo. En algunos casos, puede producirse la agrupación de partículas de fármaco si el medicamento activo está presente como suspensión de partículas. Un enfoque que se ha adoptado para reducir la absorción en superficie del fármaco activo consiste en depositar un recubrimiento inorgánico o polímero de baja energía (o una combinación de ambos) mediante deposición de plasma. Los documentos EP 0642992, EP1066073, US 2003/031806, WO 2008/146024, WO 2008/146025, WO 03/035154 y WO 03/024623 son ejemplos de documentos de la técnica anterior que dan a conocer la polimerización por plasma sobre diversos componentes de los dispositivos dispensadores. Sin embargo, se reconoce que pueden existir varios problemas de administración con los recubrimientos de este tipo. Un problema se refiere a dispositivos que usan una suspensión particulada como sistema de administración. Estos sistemas de administración pueden verse afectados por la adhesión de las partículas de medicamento a y el "apelmazamiento" de estos materiales particulados sobre las paredes del bote o sobre otras superficies dentro del dispositivo dispensador. Esto puede conducir a aglomeraciones que afectan a la dosis de medicamento. Un segundo problema se debe a la degradación autocatalítica de algunos medicamentos a través del contacto con determinados materiales, en particular óxidos de metal tales como óxido de aluminio y óxido de magnesio, y otras reacciones entre los componentes y medicamentos tales como corrosión. Determinados componentes de los dispositivos dispensadores, en particular el cuerpo del bote, están formados por aluminio, y por consiguiente tienen una capa de superficie de óxido de aluminio que también contiene compuestos de aleación tales como óxido de magnesio. El recubrimiento de tales componentes con una barrera proporciona potencialmente un modo en que podrían impedirse tanto la degradación como, con una barrera antiadherente, la adhesión de las partículas de medicamento a superficies. Sin embargo, no siempre es necesario tener propiedades antiadherentes si la degradación y/o corrosión son la única preocupación con un fármaco particular (por ejemplo, si el fármaco está presente en un sistema de administración en disolución). Adicionalmente, el rendimiento de algunos recubrimientos puede ser inferior al óptimo por diversos motivos. Uno de tales motivos es que los recubrimientos pueden tener defectos o picaduras presentes que permiten que las moléculas de medicamento presentes en disolución alcancen la superficie de partes componentes tales como la superficie de óxido de aluminio de un bote, donde puede tener lugar degradación y/o corrosión.

45 La presente invención, en al menos algunas de sus realizaciones, aborda los problemas y las necesidades descritos anteriormente.

50 Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo dispensador para dispensar un medicamento, incluyendo el dispositivo al menos un componente metálico que tiene al menos una superficie no metálica que entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo, en el que dicha superficie no metálica tiene una superficie de contacto con el componente metálico subyacente que comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal y/o carburo de metal, y la superficie de contacto comprende menos de aproximadamente el 15% at. de oxígeno tal como se mide mediante XPS.

55 La presente invención proporciona una modificación en superficie de la superficie de uno o más componentes metálicos de un dispositivo dispensador. La superficie de contacto modificada en superficie elimina sustancialmente o al menos reduce la degradación de medicamentos que son propensos a tales procedimientos en comparación con la superficie sin tratar de otro modo del componente metálico. La propensión a la corrosión puede disminuirse significativamente.

60 En una realización, la superficie de contacto no tiene un recubrimiento depositado sobre la misma. En estas realizaciones, es la propia superficie de contacto la que entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo. En tales realizaciones, la superficie no metálica consiste esencialmente en la superficie de contacto de modo que la superficie de contacto entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo. Los restos de fluoruro de metal y de carburo de metal son extremadamente estables, y pueden proporcionar una superficie que no degrada muchas formulaciones farmacológicas y proporciona inhibición de la corrosión. Se prefieren particularmente realizaciones en las que la superficie de contacto comprende

sustancialmente restos de fluoruro de metal para estas aplicaciones.

5 En otras realizaciones, la superficie no metálica incluye un recubrimiento que se deposita sobre la superficie de contacto de modo que el recubrimiento entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo. El recubrimiento puede ser un recubrimiento de polímero o un recubrimiento inorgánico. Preferiblemente, el recubrimiento es un recubrimiento de polímero polimerizado por plasma. Se ha encontrado que la superficie de contacto modificada en superficie puede proporcionar un excelente sustrato para la deposición posterior de un recubrimiento polimerizado por plasma. Sin embargo, es posible emplear uno o más preparaciones o tratamientos en superficie adicionales antes de depositar el recubrimiento, es decir, además de realizaciones en las que la superficie de contacto se recubre directamente con el recubrimiento, la invención incluye realizaciones en las que la superficie de contacto se recubre indirectamente con el recubrimiento. Además, la superficie de contacto modificada en superficie puede protegerse frente a la degradación de muchas formulaciones farmacológicas y la corrosión si existen defectos presentes en el recubrimiento (sin embargo depositados) que permitirían por lo demás el acceso de la formulación farmacológica a una parte no recubierta de la superficie del componente metálico.

15 En realizaciones en las que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal, el recubrimiento de polímero puede ser un polímero de fluorocarbono, preferiblemente un polímero de perfluorocarbono.

20 En realizaciones en las que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de carburo de metal, el recubrimiento de polímero es preferiblemente un polímero de hidrocarburo pero también podría ser un fluoropolímero o una combinación de ambos.

25 La superficie de contacto comprende menos del 15% at., preferiblemente menos del 10% at., más preferiblemente menos del 7% at. de oxígeno tal como se mide mediante espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS). Lo más preferiblemente, la superficie de contacto comprende el 5% o un % at. menor de oxígeno tal como se mide mediante XPS. Generalmente, el % at. debe ser tan próximo a cero como lo permitan el procedimiento y la ley de metal usados. De esta manera, se minimiza la posibilidad de degradación del medicamento y se maximiza la resistencia a la corrosión.

30 Ventajosamente, la superficie de contacto comprende menos del 25% at., preferiblemente menos del 5% at., más preferiblemente menos del 1% at. de iones de metal tal como se mide mediante espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS). Sin querer limitarse a ninguna teoría o conjetura particular, se cree que los iones de metal sin reaccionar en la superficie de contacto pueden ser responsables de la degradación del medicamento. Además, se cree que la modificación en superficie proporcionada mediante la invención reduce el número de iones de metal sin reaccionar en la superficie de contacto.

35 El dispositivo dispensador puede estar en forma de un dispositivo dispensador presurizado que dispensa el medicamento en un fluido portador.

40 Preferiblemente, el dispositivo dispensador incluye un cuerpo de bote metálico. Sin embargo, otros componentes de los dispositivos dispensadores, tales como resortes y vástagos de válvulas, pueden modificarse en superficie según la invención.

45 Ventajosamente, el componente metálico está formado por aluminio pero la invención no se limita a aluminio, y es posible la formación de carburos y fluoruros de otros metales. En realizaciones particularmente preferidas, el componente metálico es un cuerpo de bote de aluminio. Alternativamente, el componente metálico puede estar formado por acero inoxidable.

50 Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona un componente metálico para un dispositivo dispensador que dispensa un medicamento, teniendo el componente al menos una superficie no metálica que entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo, en el que dicha superficie no metálica tiene una superficie de contacto con el componente metálico subyacente que comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal y/o carburo de metal, y comprende menos del 15% at. de oxígeno tal como se mide mediante XPS.

55 El componente metálico puede estar en forma de un cuerpo de bote metálico para su uso en un dispensador presurizado que dispensa el medicamento en un fluido portador, en el que la superficie no metálica es una superficie interior del cuerpo de bote.

60 Según un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de un componente metálico de un dispositivo dispensador de medicamentos, teniendo el componente al menos una superficie no metálica que entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo, incluyendo el método etapas de:

65 proporcionar dichos componentes; y

modificar en superficie dicha superficie no metálica en una etapa de tratamiento con plasma usando un precursor

que contiene flúor y/o carbono en condiciones que incluyen una ausencia sustancial de oxígeno que conducen a la formación de una superficie de contacto con el componente metálico subyacente, en el que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal y/o carburo de metal, y comprende menos del 15% at. de oxígeno tal como se mide mediante XPS.

5 El componente metálico que se ha modificado en superficie de esta manera puede usarse entonces directamente en un dispositivo dispensador de medicamentos, es decir la superficie de contacto modificada en superficie puede entrar en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo.

10 En realizaciones alternativas, el método incluye además la etapa de depositar un recubrimiento sobre la superficie de contacto de modo que el recubrimiento entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo. El recubrimiento puede depositarse mediante deposición de plasma.

15 Preferiblemente, el recubrimiento es un recubrimiento de polímero. Ventajosamente, el recubrimiento de polímero se deposita mediante polimerización por plasma.

El recubrimiento puede ser un recubrimiento inorgánico, que puede depositarse mediante deposición de plasma.

20 En realizaciones en las que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal, el precursor puede ser un fluorocarbono, preferiblemente un perfluorocarbono. El perfluorocarbono puede ser de fórmula  $C_nF_{2n+2}$  en la que n está en el intervalo de 1 a 8. En general, se prefieren precursores más pequeños, porque la proporción de flúor es mayor. Pueden usarse perfluorocarbonos cíclicos y/o insaturados.  $CF_4$  y  $C_4F_8$  cíclico son precursores particularmente preferidos. Otros precursores adecuados incluyen  $C_2F_6$ ,  $C_3F_8$ ,  $C_5F_{10}$  y los productos químicos HFA134a (1,1,1,2,-tetrafluoroetano) y HFA227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que se usan comúnmente como propelentes en dispositivos dispensadores de medicamentos.

25 En realizaciones en las que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de carburo de metal, el precursor puede ser un hidrocarburo, preferiblemente metano o etano, también se prefieren  $C_3H_8$  y  $C_4H_{10}$ . En general, pueden usarse alcanos de fórmula  $C_nH_{2n+2}$  en la que n es de 1 a 12. Pueden usarse alquenos y alquinos. Pueden usarse hidrocarburos cíclicos como precursor.

30 Ventajosamente, al menos parte de la etapa de tratamiento con plasma se realiza bajo el control de polarización de CC o usando una polarización de CC mínima. Toda la etapa de tratamiento con plasma puede realizarse bajo el control de polarización de CC o, alternativamente, puede emplearse control de polarización de CC en un punto deseado después del comienzo de la etapa de tratamiento con plasma.

35 Normalmente, si no se emplea control de polarización de CC, entonces la etapa de tratamiento con plasma se implementa usando un modo de potencia directa con una polarización de CC mínima.

40 La energía de bombardeo de iones entrantes creados en el plasma es proporcional a la tensión de polarización de CC. Preferiblemente, el control de polarización de CC se realiza usando una tensión de polarización de CC en el intervalo de 100 a 800 voltios, preferiblemente en el intervalo de 350 a 700 voltios, lo más preferiblemente en el intervalo de 400 a 550 voltios. Con estas polarizaciones de CC, el nivel de bombardeo iónico es significativo, y se aceleran significativamente iones de flúor de modo que llegan a incorporarse en la superficie sin ninguna polimerización en superficie. Pueden eliminarse mediante pulverización catódica las especies no deseadas presentes sobre la superficie tales como carbono, óxidos nativos y otros materiales perjudiciales. De manera ventajosa, la tensión de polarización de CC es mayor de o igual a 350 voltios, preferiblemente es de 500 voltios. En realizaciones (tales como el funcionamiento en modo de potencia directa) en las que se emplea una polarización de CC mínima, la polarización de CC mínima adoptada puede estar en los intervalos indicados anteriormente en relación con la tensión de polarización de CC usada bajo el control de polarización de CC.

55 En determinadas realizaciones preferidas, la etapa de tratamiento con plasma se realiza aplicando un potencial de RF al componente. De esta manera, en componentes huecos, puede crearse un efecto de "cátodo hueco" que es ventajoso puesto que los electrones emitidos al potencial de RF del componente no pueden escaparse fácilmente. El efecto puede ser un plasma que es significativamente más energético que el volumen alejado del componente. Este efecto es particularmente pronunciado cuando el componente es un bote, en el que los electrones emitidos en la parte interior del bote al potencial de RF del bote no pueden escapar de la parte interior del bote. En estas condiciones, la superficie puede bombardearse intensamente, de manera sorprendente, con flúor reactivo usando niveles de potencia sorprendentemente bajos, proporcionando de ese modo un procedimiento eficaz. Para componentes que no son huecos y no pueden utilizar este efecto, ponerlos al potencial de RF proporciona un mejor bombardeo en superficie debido a la aceleración de iones en la envolvente del plasma creada en la superficie que va a tratarse.

60 Alternativamente, la etapa de tratamiento con plasma puede realizarse manteniendo el componente conectado a tierra. Este enfoque se prefiere particularmente con realizaciones en las que se produce posteriormente un recubrimiento depositado por plasma, puesto que el procedimiento de recubrimiento con plasma posterior se realiza

ventajosamente con el componente metálico conectado a tierra, y por tanto es posible realizar la modificación en superficie y las etapas de deposición de plasma posteriores con una alteración mínima del aparato usado para tratar el componente.

- 5 Preferiblemente, la etapa de tratamiento con plasma se realiza usando una densidad de potencia en el intervalo de 0,05 a 5 Wcm<sup>-2</sup>, preferiblemente de 0,1 a 1 Wcm<sup>-2</sup>.

10 El componente puede someterse a una etapa de limpieza antes de la etapa de modificación en superficie. Preferiblemente, la etapa de limpieza utiliza un tratamiento de limpieza con plasma, y lo más preferiblemente se forma un plasma usando argón. Es importante que se excluya el oxígeno de cualquier etapa de limpieza, puesto que la oxigenación de la superficie del componente puede hacer más difícil la conversión de la superficie a un fluoruro o carburo. Adicionalmente, cualquier cantidad de oxígeno absorbido en las paredes del aparato de procesamiento puede lixiviar y disociar cualquier recubrimiento de plasma depositado posteriormente, haciendo que la etapa de recubrimiento de plasma posterior sea más difícil y desfavorable también.

15 Según un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un método de fabricación de un dispositivo dispensador de medicamentos, incluyendo el método las etapas de:

20 tratar un componente del dispositivo dispensador en un método según el tercer aspecto de la invención; y  
ensamblar los componentes para proporcionar un dispositivo dispensador de medicamentos ensamblado.

Aunque se ha descrito la invención anteriormente, se extiende a cualquier combinación inventiva expuesta o en la siguiente descripción, los dibujos o las reivindicaciones.

25 Se describirán ahora realizaciones de métodos y dispositivos dispensadores según la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

30 la figura 1 es una vista en sección transversal de un dispositivo dispensador presurizado; y

la figura 2 muestra una primera realización de una disposición para el tratamiento de un cuerpo de bote; y

la figura 3 muestra una segunda realización de una disposición para el tratamiento de un cuerpo de bote.

35 La figura 1 representa un dispositivo dispensador presurizado, mostrado generalmente en 10, que comprende un alojamiento 12 que recibe una disposición 14 que contiene medicamento a presión. El alojamiento 12 comprende una parte 12a cilíndrica de extremos abiertos en la que se dispone la disposición 14 que contiene medicamento a presión, y un conducto 12b de extremos abiertos que sirve como boquilla. El alojamiento 12 comprende además una pared 12c interna que soporta un receptáculo 12d que tiene un paso 12e que recibe el vástago de válvula de la disposición de recipiente de medicamento a presión. El paso 12e se comunica con un orificio 12f que a su vez está en comunicación con el conducto de salida definido por el conducto 12b de extremos abiertos. La pared 12c interna tiene varias aberturas 12g formadas en la misma que permiten que fluya aire desde la zona superior del alojamiento 12 a la parte interior del conducto 12b de extremos abiertos.

45 Se describirán ahora en más detalle la estructura y el funcionamiento de la disposición 14 de recipiente de medicamento a presión. La disposición 14 comprende un cuerpo 16 de bote sobre el que se engasta un casquillo 18. Sobre el casquillo 18 hay montado un sistema de válvula de dosificación, mostrado generalmente en 20. El sistema 20 de válvula de dosificación comprende un vástago 22 de válvula, del que una parte está dispuesta en un elemento 24 de válvula. El vástago 22 de válvula y el elemento 24 de válvula están ubicados ambos en un alojamiento 26 de válvula, y el vástago 22 de válvula tiene un movimiento alternativo axialmente en contra de la acción de un resorte 28 que desplaza el vástago 22 de válvula a una posición cerrada tal como se muestra en la figura 1.

50 El sistema 20 de válvula de dosificación comprende además una cámara 30 de dosificación que está definida por el elemento 24 de válvula y una parte del vástago 22 de válvula junto con sellos 32, 34 interno y externo. El sello 32 interno actúa para sellar el elemento 24 de válvula contra el alojamiento 26 de válvula, y separa la cámara 30 de dosificación de la parte 36 interior del alojamiento 26 de válvula. El sello 34 externo actúa para sellar el elemento 24 de válvula y el alojamiento 26 de válvula contra el casquillo 18, y también sella la cámara 30 de dosificación desde la parte exterior de la disposición 14 de recipiente de medicamento a presión.

60 Se proporciona un sellado adicional mediante un sello 42 de cuerpo de bote que actúa para sellar el cuerpo 16 de bote contra el casquillo 18 tras el engastado del mismo. El alojamiento 26 de válvula tiene una pluralidad de ranuras 38 que permiten que la parte 36 interior del alojamiento 26 de válvula se comunique con la parte 40 interior del cuerpo 16 de bote. El vástago 22 de válvula tiene dos canales 44, 46. Cada canal, 44, 46 comprende un paso longitudinal y un paso transversal. El paso transversal del canal 44 de vástago de válvula está dispuesto de modo que, cuando la disposición 14 de recipiente de medicamento a presión está en su posición cerrada tal como se muestra en la figura 1, la cámara 30 de dosificación está en comunicación con la parte 36 interior del alojamiento 26

de válvula y, por tanto, está también en comunicación con la parte 40 interior del cuerpo 16 de bote. Tal como se explica en más detalle a continuación, el volumen de la cámara 30 de dosificación corresponde al volumen de fluido que contiene medicamento administrado en una única dosis. En la posición cerrada mostrada en la figura 1, la dosis está totalmente contenida en la cámara 30 de dosificación y no puede escapar a la parte exterior de la disposición 14 de recipiente de medicamento a presión debido a la acción del sello 34 externo.

Para liberar una dosis de fluido que contiene medicamento, se empuja el vástago 22 de válvula en contra de la acción de desplazamiento del resorte 28 a la parte 36 interior del alojamiento 26 de válvula en una medida que el canal 44 de vástago de válvula ya no se comunica con la cámara 30 de dosificación. El vástago 22 de válvula se diseña de modo que, en esta posición de dispensación, el canal 46 de vástago de válvula del vástago 22 de válvula se comunica con la cámara 30 de dosificación, permitiendo de ese modo que se dispense la dosis de fluido que contiene medicamento en la cámara 30 de dosificación a través del vástago 22 de válvula. La dosis pasa entonces a través del paso 12e, el orificio 12f y el conducto 12b de extremos abiertos para salir del dispositivo.

Cuando el vástago 22 de válvula se libera posteriormente, la acción de desplazamiento del resorte 28 hace que el vástago 22 de válvula retroceda hacia la posición mostrada en la figura 1. Por tanto, el canal 46 de vástago de válvula adopta una posición mediante la cual la cámara 30 de dosificación se sella contra la parte exterior, y el canal 44 de vástago de válvula adopta una posición mediante la cual la parte 36 interior del alojamiento 26 de válvula está en comunicación con la cámara 30 de dosificación. Debido al diferencial de presión entre la parte 40 interior a presión relativamente alta del cuerpo 16 de bote y la presión relativamente baja de la cámara 30 de dosificación, la cámara 30 de dosificación se rellena con otra dosis del fluido que contiene medicamento.

El dispositivo 10 dispensador presurizado mostrado en la figura 1 es un ejemplo de un dispositivo de este tipo, y se conocen muchas otras disposiciones de dosificación que difieren en mayor o menor grado en su modo de acción preciso. La presente invención no reivindica el modo de acción del dispositivo mostrado en la figura 1 ni de ningún otro dispositivo dispensador presurizado. Más bien, la presente invención proporciona dispositivos y componentes para los mismos que se tratan de modo que se inhiban las pérdidas de medicamentos en las superficies internas del dispositivo, y métodos asociados de producción de tales dispositivos y componentes. Se proporciona el dispositivo mostrado en la figura 1 para ayudar en la apreciación del lector sobre cómo podría aplicarse la presente invención. El lector experto apreciará que la presente invención puede aplicarse a otros diseños de dispositivo dispensador presurizado distintos al mostrado en la figura 1, y en efecto puede aplicarse a diferentes tipos de dispositivos dispensadores de medicamentos que los dispositivos dispensadores presurizados.

La presente invención proporciona métodos de tratamiento en superficie que inhiben las pérdidas del medicamento en las superficies internas del dispositivo de dispensación presurizado. El procedimiento utiliza una modificación en superficie de un sustrato metálico en lugar de los procedimientos de recubrimiento directo del sustrato metálico de la técnica anterior. Sin embargo, la invención engloba la deposición de un recubrimiento de polímero sobre el sustrato metálico modificado en superficie. Se describirá ahora una primera realización de la invención con referencia a un procedimiento de fluoración, en el que el tratamiento en superficie produjo restos de fluoruro de metal en la superficie de un cuerpo de bote. En condiciones de plasma correctas, puede descomponerse por completo un precursor gaseoso de fluorocarbono en sus constituyentes atómicos. En condiciones de control de procedimiento adecuadas tales como presión, potencia y tiempo de residencia del gas precursor, no se produce polimerización y no se recubren las superficies sometidas al plasma. En su lugar, se bombardea la superficie con átomos/iones de flúor y carbono. Se ha encontrado que  $CF_4$  es el precursor de fluorocarbono gaseoso más adecuado, y sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que esto es debido a que la molécula de  $CF_4$  proporciona la mayor razón posible de flúor con respecto a carbono. Otros precursores adecuados incluyen  $C_2F_6$ ,  $C_3F_8$ ,  $C_4F_8$ ,  $CF_5F_{10}$ , HFA134a y HFA227.

La figura 2 muestra una disposición en la que un cuerpo 50 de bote se modifica en superficie según la invención. En la disposición, el cuerpo 50 de bote se mantiene al potencial de RF colocando el bote 50 sobre una mesa 52 plana que se mantiene a su vez al potencial de RF. El bote 50 y la mesa 52 se colocan en el interior de un reactor 54 de plasma que actúa como electrodo de conexión a tierra. El electrodo de conexión a tierra puede ser la propia cámara de plasma o un electrodo adicional. El reactor 54 de plasma tiene una entrada 56 de alimentación de gas y una salida 58 para emitir gases. El reactor 54 de plasma está conectado a una fuente de suministro de gas adecuada y a un sistema de escape adecuado que incluye una disposición de bombeo. Estos elementos adicionales no se muestran en la figura 2, pero se le ocurrirán fácilmente disposiciones adecuadas al propio lector experto. El gas de fluorocarbono precursor se suministra al reactor 54 de plasma a través de la entrada 56 de alimentación de gas desde la fuente de suministro que normalmente incluye uno o más controladores de flujo másico. Se produce la modificación en superficie cuando se hace fluir el precursor de fluorocarbono gaseoso al interior del reactor 54 de plasma, y se produce un plasma adecuado. Normalmente, se aplica una potencia de RF de 13,56 MHz al bote 50, y se hace incidir el plasma usando técnicas bien conocidas en la técnica. Podrían usarse otras frecuencias de RF para un mismo efecto, y se anticipa que podrían utilizarse frecuencias dentro del intervalo de 4 kHz a 20 MHz en un modo continuo o pulsado. Durante el procedimiento, el flúor (o bien neutro o bien ionizado) reacciona con la capa de superficie de óxido de metal del bote 50 y desplaza preferentemente el oxígeno, formando de ese modo un fluoruro de metal. En una realización preferida, el bote está formado por aluminio, y antes del tratamiento tiene una capa de superficie de óxido de aluminio, que es nativa o procesada. La modificación en superficie según la invención

proporciona una capa de superficie de fluoruro de aluminio, que es extremadamente estable y proporciona un sustrato que no autocataliza/degrada muchas formulaciones farmacológicas y es menos propenso a su vez a la corrosión.

5 Se prefiere mantener el bote 50 al potencial de RF durante el procedimiento, puesto que puede desarrollarse un plasma intenso. En particular, el electrodo de RF adopta una polarización de CC en control de potencia directa. El nivel de esta polarización de CC es proporcional a la energía de bombardeo de iones entrantes creados en el plasma. Si la polarización de CC supera aproximadamente los 350 voltios, entonces el nivel de bombardeo es significativo, y se aceleran iones de flúor en una medida en que se incorporan fácilmente en la superficie del bote, y pueden eliminarse mediante pulverización catódica carbono, óxidos nativos y otros materiales perjudiciales. El procedimiento es particularmente eficaz por encima de 500 voltios. Resulta particularmente ventajoso si la fuente de alimentación al bote 50 se dirige bajo el control de polarización de CC, es decir, se permite que fluctúe la potencia mientras se dirige una alta polarización de CC constante. De esta manera, el nivel de bombardeo y tratamiento durante el procedimiento se mantiene constante. Se observa una ventaja adicional cuando se tratan componentes tales como un cuerpo 50 de bote, en los que se desarrolla el plasma dentro de una zona sustancialmente encerrada. En este caso, se observa un efecto similar al de "cátodo hueco", y se ha encontrado que los electrones emitidos al potencial de RF del cuerpo 50 de bote (que se dirigen mediante la polarización de CC) no pueden escapar de los límites físicos del cuerpo 50 de bote. El efecto es que el plasma creado dentro del cuerpo 50 de bote es muchas veces más energético que el del volumen en la parte exterior del bote. Esto da como resultado que la superficie se bombardea intensamente con flúor reactivo a niveles de potencia significativamente menores de lo que podría esperarse, lo que tiene el efecto de que el procedimiento es más eficaz. Como ejemplos representativos pero no limitativos de condiciones de procedimiento, la presión en el reactor de plasma puede estar en el intervalo de  $1 \times 10^{-2}$  a 10 mbar, siendo un intervalo preferido de  $7 \times 10^{-2}$  a  $3 \times 10^{-1}$  mbar. Pueden utilizarse densidades de potencia de entre 0,05 y 5  $\text{Wcm}^{-2}$ . La polarización de CC puede estar en el intervalo de 100 a 800 voltios, aunque, tal como se mencionó anteriormente, se prefiere una polarización de CC de más de 350 voltios. La polarización de CC es normalmente de menos de 700 voltios, y ventajosamente está en el intervalo de 400 a 550 voltios. Una pluralidad de cuerpos de bote pueden colocarse sobre la mesa 52 para proporcionar un procedimiento de tratamiento discontinuo. Se prefiere el uso de perfluorocarbonos, aunque el procedimiento también funcionará con hidrofluorocarbonos, si bien es cierto que algunos comprometen la velocidad y/o eficacia del procesamiento.

30 Se ha usado XPS para caracterizar la superficie fluorada de cuerpos de bote de aluminio que se han tratado de esta manera. Tras prensado y lavado, la superficie de un bote tal como se recibe contiene un alto grado de óxido (normalmente del 40 al 55% at. de oxígeno tal como se mide mediante XPS) y del 20 al 30% at. de carbono procedente de aceites para estirado o de adsorción general a partir de la atmósfera. Tras la fluoración según la invención, se observa un desplazamiento químico distinto del óxido de aluminio a un fluoruro con aproximadamente el 5% at. de oxígeno, el 45% at. de flúor tal como se mide mediante XPS, siendo el resto aluminio y sus elementos de aleación. Se observa un segundo pico en los espectros de XPS de los cuerpos de bote de aluminio antes del tratamiento según la invención. Sin querer limitarse a ninguna teoría o conjetura particular, se cree que el segundo pico corresponde a iones de metal sin reaccionar. Sin el tratamiento, se cree que está presente aproximadamente el 30% at. de iones de metal en la superficie. Tras el tratamiento, el contenido de iones de metal sin reaccionar disminuye sustancialmente, y es posible reducir el contenido de iones de metal por debajo del 1% at.

La figura 3 representa una realización adicional en la que se realiza modificación en superficie, y posteriormente se deposita un recubrimiento de polímero sobre un cuerpo 60 de bote. En esta realización, el cuerpo 60 de bote está conectado a tierra, y un electrodo 62 de RF alargado está dispuesto en la parte interior del cuerpo 60 de bote sustancialmente a lo largo del eje longitudinal del cuerpo de bote. El cuerpo 60 de bote reside en un reactor 64 de plasma que tiene una entrada 66 de alimentación de precursor gaseoso y una salida 68 para emitir gases. Como con la realización mostrada en la figura 2, se usarán una fuente de suministro de gas y un sistema de escape apropiados (no mostrados) junto con la disposición mostrada en la figura 3. El electrodo 62 de RF puede ser de cualquier forma adecuada, tal como un pasador o estructura similar a una bobina. Tras las etapas de procedimiento iniciales tales como limpieza (que se describe en más detalle a continuación), se introduce el gas precursor de procedimiento en el reactor 64 de plasma bajo control de flujo másico. Se permite que se establezca la presión en el reactor 64 de plasma en las condiciones de procedimiento, y se controla mediante una disposición adecuada tal como una válvula de regulación de mariposa (no mostrada) en la salida 68 de escape o alternativamente mediante un flujo de gas usando un controlador de flujo másico. Se suministra la potencia al electrodo 62 de RF, y se crea un plasma relativamente intenso para proporcionar la modificación en superficie. El gas precursor puede ser un perfluorocarbono para producir una superficie fluorada que tiene restos de metal-flúor y un recubrimiento de polímero de fluorocarbono posterior, o puede ser un precursor de hidrocarburo que se usa para proporcionar una superficie modificada que tiene restos de carburo de metal y un recubrimiento de polímero de hidrocarburo posterior. El recubrimiento puede ser cualquier capa polimerizada. En condiciones de procedimiento representativas, se observa que el contenido de oxígeno en la superficie interior del cuerpo 60 de bote disminuye desde del 40 al 44% at. hasta del 5 al 10% at. tal como se mide mediante XPS en el plazo de dos minutos desde el comienzo del procesamiento. Para el resto del procedimiento, la fuente de alimentación se cambia al o se mantiene en el modo de polarización de CC, y se recubre la superficie modificada con una capa polimerizada por plasma. La capa polimerizada por plasma puede depositarse en su lugar usando un modo de potencia directa. Con la configuración mostrada en la figura 3, con el electrodo 62 de RF colocado en el cuerpo 60 de bote conectado a tierra, aumenta la resistencia eléctrica eficaz del bote a medida

que el bote se va recubriendo progresivamente. Como resultado, se reduce la trayectoria normal de los electrones hasta el bote conectado a tierra a medida que aumenta el grosor del recubrimiento. Normalmente se usa un funcionamiento con potencia directa en los procedimientos de polimerización por plasma de la técnica anterior para el recubrimiento de componentes, tales como cuerpos de bote, para dispositivos dispensadores de medicamentos.

5 Sin embargo, en el funcionamiento con potencia directa normal, se reducirá la emisión de electrones desde la fuente de alimentación a medida que avanza el procesamiento, se reducirá la autopolarización de CC, y disminuirá la intensidad del plasma, dando como resultado un débil recubrimiento poroso en sus últimas fases. En cambio, funcionando con un control de polarización de CC durante una proporción significativa o la totalidad del ciclo de recubrimiento, se fija la polarización de CC, y se mantiene una emisión de electrones constante que mantiene a su

10 vez una densidad de plasma constante. Esto proporciona una velocidad de deposición constante, y un recubrimiento uniforme, de alta calidad, tanto en cuanto a la extensión lateral del recubrimiento, como en cuanto a la profundidad de recubrimiento. Esta velocidad estable de recubrimiento puede mantenerse hasta que se obtiene un grosor deseado. Normalmente, el grosor deseado está en el intervalo de 15 a 200 nm, pero la invención no está limitada a este respecto. Durante la polimerización, la polarización de CC está preferiblemente en el intervalo de 50 a 500 V, lo

15 más preferiblemente de 50 a 350 V. Se encuentra una ventaja adicional del control de polarización de CC de la polimerización por plasma de un recubrimiento al final del procedimiento. Es típico en la técnica anterior que los componentes recubiertos se almacenen durante entre uno y siete días de modo que se permite que se saturen los sitios de superficie reactivos en el recubrimiento. En el procedimiento descrito en relación con la figura 3, la fuente de alimentación y el modo de polarización de CC pueden simplemente inactivarse, y se permite que el suministro del monómero gaseoso fluya durante un periodo después de eso, que está normalmente en el intervalo de 5 segundos a

20 10 minutos, siendo un intervalo preferido de 30 segundos a 1 minuto. La intensidad del plasma disminuye gradualmente a medida que se agotan los electrones en el depósito capacitivo, permitiendo que se proyecte sobre la superficie un plasma que contiene especies relativamente menos ionizadas, hasta que se proyecte sobre la superficie monómero "puro", no ionizado. El efecto es "coronar" el recubrimiento con monómero y especies no reactivas, lo que permite que se recupere el componente recubierto del reactor 64 de plasma sin que se requiera un

25 periodo de reposo posterior.

La configuración mostrada en la figura 3 en la que el componente que va a tratarse está conectado a tierra y se usa un electrodo de RF independiente, es una configuración preferida para la polimerización por plasma de un

30 recubrimiento de polímero. La configuración también es adecuada para la etapa de modificación en superficie inicial. La ventaja de usar la misma configuración tanto para la etapa de modificación en superficie como para la etapa de polimerización por plasma posterior es que pueden realizarse las dos etapas como parte de un funcionamiento continuo. Resulta particularmente ventajoso que el gas/monómero puede usarse tanto como precursor para la etapa de modificación en superficie, como también como gas de monómero para la etapa de recubrimiento con plasma.

35 Cuando la superficie del componente se convierte en restos de fluoruro de metal, se prefiere que los precursores/monómeros sean uno de  $CF_4$ ,  $C_2F_6$ ,  $C_3F_8$ ,  $C_4F_8$ , HFA134a o HFA224. Cuando se pretende que la modificación de la superficie de los componentes produzca una capa de carburo de metal, se prefiere que el precursor/monómero sea metano o etano, pero también podrían usarse otros alcanos, alquenos y alquinos hasta  $C_5$ .

40 El componente tratado mediante la presente invención puede someterse a una etapa de limpieza previa antes de la etapa de modificación en superficie. Es común en la técnica anterior usar una etapa de limpieza previa que utiliza oxígeno. Los presentes inventores se han dado cuenta de que el uso de oxígeno en la etapa de limpieza previa, o en efecto en cualquier otra parte en el procesamiento del componente, es altamente desfavorable. Los presentes inventores han encontrado que la presencia de oxígeno es perjudicial para la acumulación de recubrimientos de

45 polímero y para su adhesión. El oxígeno absorbido, por ejemplo, en las paredes del reactor de plasma y otras partes puede lixiviar para disociar el recubrimiento y/o el monómero, lo que es perjudicial para el polímero y aumenta el tiempo de procesamiento. Por tanto, cualquier etapa de limpieza previa debe excluir el oxígeno. Una etapa de limpieza previa particularmente útil usa plasma de argón para limpiar el componente antes de la etapa de modificación en superficie.

50

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Dispositivo dispensador para dispensar un medicamento, incluyendo el dispositivo al menos un componente metálico que tiene al menos una superficie no metálica que entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo, en el que dicha superficie no metálica tiene una superficie de contacto con el componente metálico subyacente que comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal y/o carburo de metal, y la superficie de contacto comprende menos del 15% at. de oxígeno tal como se mide mediante XPS.
- 10 2. Dispositivo dispensador según la reivindicación 1, en el que la superficie no metálica consiste esencialmente en la superficie de contacto de modo que la superficie de contacto entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo.
- 15 3. Dispositivo dispensador según la reivindicación 1, en el que la superficie no metálica incluye un recubrimiento que se deposita sobre la superficie de contacto de modo que el recubrimiento entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo.
- 20 4. Dispositivo dispensador según la reivindicación 3, en el que el recubrimiento es un recubrimiento de polímero o un recubrimiento inorgánico.
- 25 5. Dispositivo dispensador según la reivindicación 4, en el que el recubrimiento es un recubrimiento de polímero polimerizado por plasma.
6. Dispositivo dispensador según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal, y el recubrimiento de polímero es un polímero de fluorocarbono.
- 30 7. Dispositivo dispensador según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de carburo de metal, y el recubrimiento de polímero es un polímero de hidrocarburo.
- 35 8. Dispositivo dispensador según cualquier reivindicación anterior, en el que la superficie de contacto comprende menos del 10% at., preferiblemente menos del 7% at., lo más preferiblemente menos del 5% at. de oxígeno tal como se mide mediante XPS.
- 40 9. Dispositivo dispensador según cualquier reivindicación anterior, en forma de un dispositivo dispensador presurizado que dispensa el medicamento en un fluido portador.
10. Dispositivo dispensador según cualquier reivindicación anterior, que incluye un cuerpo de bote metálico, en el que la superficie no metálica es una superficie interior del cuerpo de bote.
- 45 11. Dispositivo dispensador según cualquier reivindicación anterior, en el que el componente metálico está formado de aluminio.
- 50 12. Componente metálico para un dispositivo dispensador que dispensa un medicamento, teniendo el componente al menos una superficie no metálica que entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo, en el que dicha superficie tiene una superficie de contacto con el componente metálico subyacente que comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal y/o carburo de metal, y comprende menos del 15% at. de oxígeno tal como se mide mediante XPS.
- 55 13. Componente metálico según la reivindicación 12, en forma de un cuerpo de bote metálico para su uso en un dispensador presurizado que dispensa el medicamento en un fluido portador, en el que la superficie no metálica es una superficie interior del cuerpo de bote.
- 60 14. Método de tratamiento de un componente metálico de un dispositivo dispensador de medicamentos, teniendo el componente al menos una superficie no metálica que entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo, incluyendo el método las etapas de:  
proporcionar dicho componente; y  
65 modificar en superficie dicha superficie en una etapa de tratamiento con plasma usando un precursor que contiene flúor y/o carbono en condiciones que incluyen una ausencia sustancial de oxígeno que conducen a la formación de una superficie de contacto con el componente metálico subyacente, en el que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal y/o carburo de metal, y comprende menos del 15% at. de oxígeno tal como se mide mediante XPS.

15. Método según la reivindicación 14, que incluye además las etapas de depositar un recubrimiento sobre la superficie de contacto de modo que el recubrimiento entra en contacto con el medicamento durante el almacenamiento o uso del dispositivo.
- 5 16. Método según la reivindicación 16, en el que el recubrimiento es un recubrimiento de polímero depositado mediante polimerización por plasma.
- 10 17. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de fluoruro de metal, y el precursor es un fluorocarbono, preferiblemente un perfluorocarbono, lo más preferiblemente CF<sub>4</sub>.
- 15 18. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que la superficie de contacto comprende sustancialmente restos de carburo de metal, y el precursor es un hidrocarburo, preferiblemente metano o etano.
- 20 19. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en el que al menos parte de la etapa de tratamiento con plasma se realiza bajo el control de polarización de CC.
- 20 20. Método según la reivindicación 19, en el que el control de polarización de CC se realiza usando una tensión de polarización de CC en el intervalo de 100 a 800 voltios, preferiblemente en el intervalo de 350 a 700 voltios, lo más preferiblemente en el intervalo de 400 a 550 voltios.
- 25 21. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en el que al menos parte de la etapa de tratamiento con plasma se realiza usando una polarización de CC mínima.
- 25 22. Método según la reivindicación 21, en el que la polarización de CC mínima está en el intervalo de 100 a 800 voltios, preferiblemente en el intervalo de 350 a 700 voltios, lo más preferiblemente en el intervalo de 400 a 550 voltios.
- 30 23. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22, en el que la etapa de tratamiento con plasma se realiza aplicando un potencial de RF al componente.
- 35 24. Método según la reivindicación 23, en el que el componente es un cuerpo de bote, y la etapa de modificación en superficie se realiza para formar una superficie de contacto que comprende sustancialmente restos de flúor.
- 40 25. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22, en el que la etapa de tratamiento con plasma se realiza manteniendo el componente conectado a tierra.
- 40 26. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 25, en el que la etapa de tratamiento con plasma se realiza usando una densidad de potencia en el intervalo de 0,05 a 5 Wcm<sup>-2</sup>, preferiblemente de 0,1 a 1 Wcm<sup>-2</sup>.
- 45 27. Método de fabricación de un dispositivo dispensador de medicamentos, incluyendo el método las etapas de: tratar un componente del dispositivo dispensador en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26; proporcionar otros componentes del dispositivo; y ensamblar los componentes para proporcionar un dispositivo dispensador de medicamentos ensamblado.

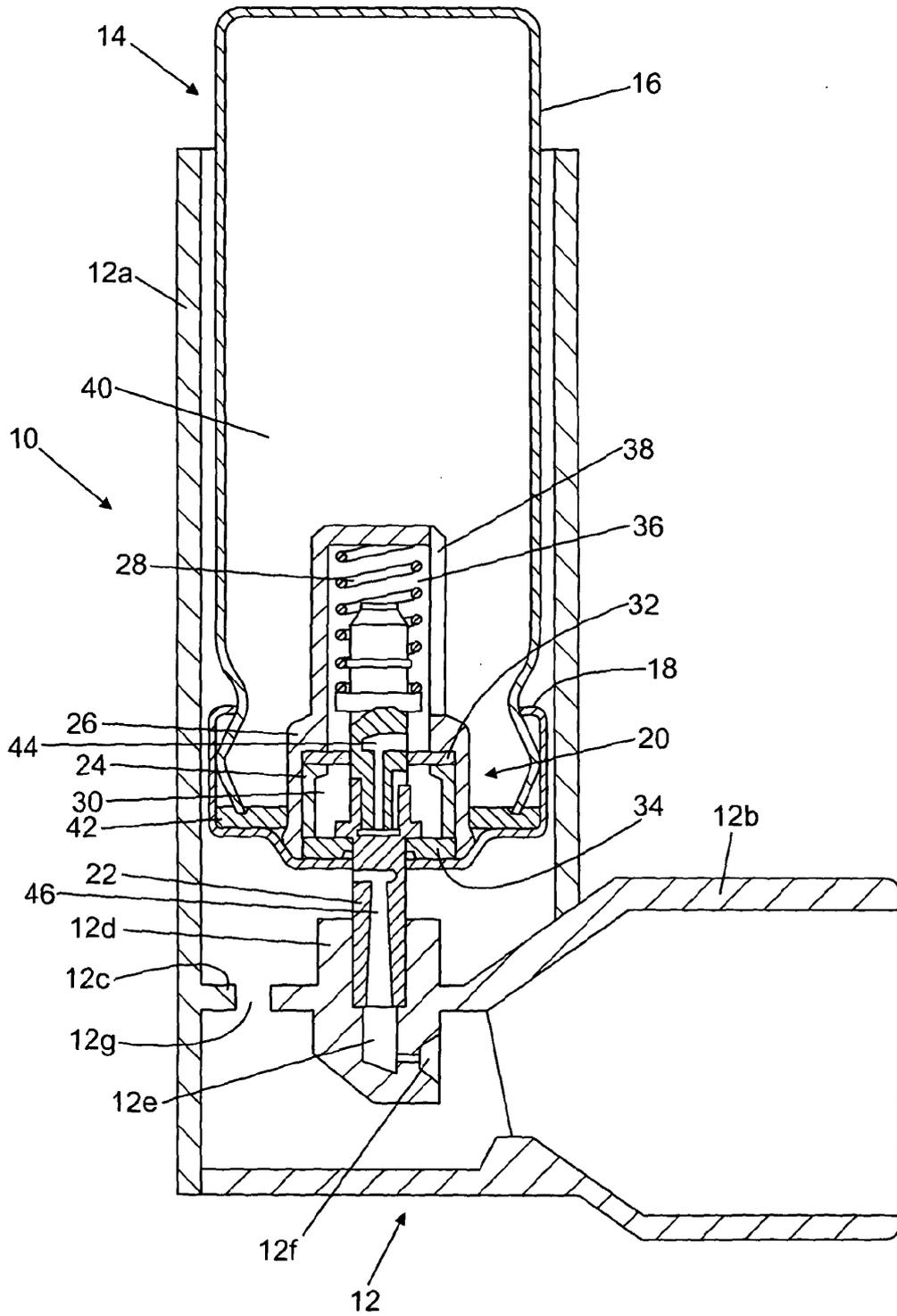


Fig. 1

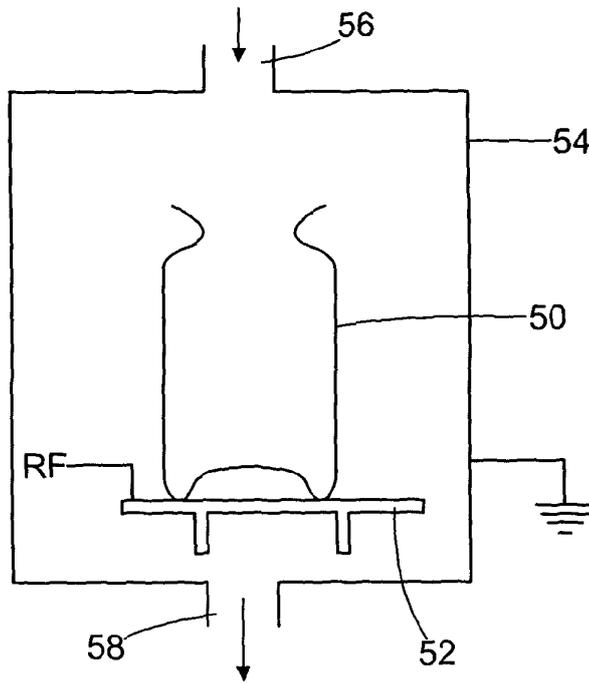


Fig. 2

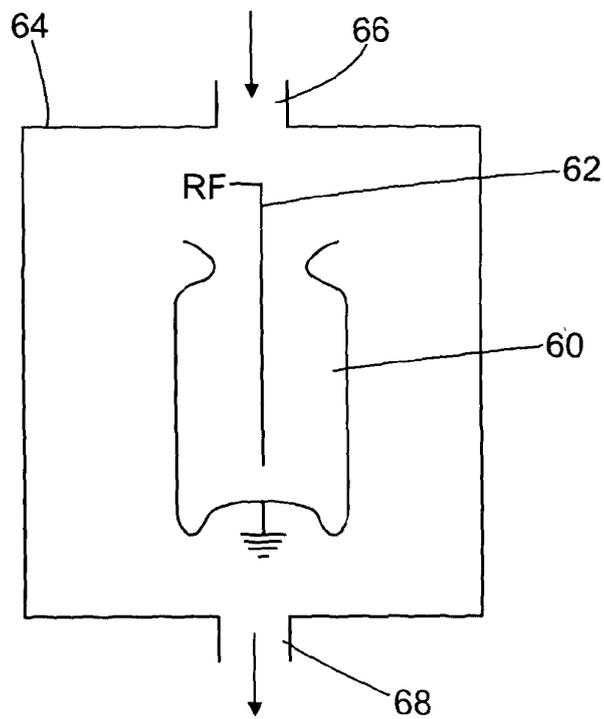


Fig. 3